

|         |  |
|---------|--|
| 学位授与番号  | 甲第 1809 号  |
| 学位授与年月日 | 平成 18 年 9 月 28 日   |
| 氏 名     | 原 章規   |
| 学位論文題目  | Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis<br>(ラット半月体形成性腎炎において VEGF 機能阻害はネフリン発現の低下を介して蛋白尿を促進する) |
| 論文審査委員  | 主 査 教 授 多久和 陽<br>副 査 教 授 並木 幹夫<br>中尾 眞二  |

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

Vascular endothelial growth factor (VEGF; 血管内皮増殖因子) は血管新生制御機構の上で中心的な役割を果たすことが示されている。また臨床的に VEGF が蛋白尿に関連することが示唆されているが詳細な機序は不明である。そこで本研究では進行性腎障害を示す半月体形成性腎炎モデルにおいて、VEGF の蛋白尿、上皮細胞関連分子ならびに腎内微小血管系へおよび影響を検討した。Wistar-Kyoto ラットに抗糸球体基底膜抗体を経静脈内投与し半月体形成性腎炎を作成した。VEGF 活性阻害効果を有する VEGF1 型受容体アイソフォームである可溶性 FLT-1(sFLT-1)プラスミドを腎炎作成 3 日前および 14 日後に筋肉内投与した。腎炎発症後 6 日および 56 日目にと殺し腎および筋組織、血液ならびに尿を得た。sFlt-1 による VEGF 機能阻害により正常ラットに蛋白尿が出現した。さらに、進行性腎障害モデルでは多量の尿蛋白が惹起され、sFlt-1 群でより高度の尿蛋白がみられた。上皮細胞におけるデスミンの発現亢進およびネフリンの発現低下を認め、電子顕微鏡では足突起癒合が観察されたことより sFlt-1 による糸球体上皮細胞機能障害機序が推測された。また腎炎惹起により腎内 VEGF の発現は減少し、sFlt-1 群ではさらに低下した。病理学的には腎炎惹起後 6 日目における浸潤細胞数および半月体形成率にはコントロール群と比し差はみられなかった。しかしながら腎炎惹起後 56 日目には sFlt-1 群において内皮細胞数の減少を伴う糸球体硬化の増悪がみられた。さらに sFlt-1 群では傍尿細管毛細血管の消失および間質線維化の進行がみられた。臨床的に sFlt-1 群において、腎炎惹起後 56 日目に腹水、血清総蛋白濃度の低下ならびに腎機能障害が認められた。

以上より VEGF は糸球体上皮細胞の機能維持ならびに蛋白尿出現機序に重要な役割を果たし、糸球体基底膜透過性の制御に関与していることが示された。さらに進行性腎障害における糸球体および間質病変に対して防護的に作用していると考えられる。

本論文は、VEGF が糸球体上皮細胞ならびに血管内皮細胞を介した腎保護作用を持つことを示した重要な報告であり、腎臓学の進歩に寄与し、学位に値する研究と評価された。